Reumatol Clin. 2014;**10(1)**:17–24

ELSEVIER DOYMA

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org

Original

Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología

Iñigo Rúa-Figueroa[a,*], Francisco Javier López-Longo[b], Jaime Calvo-Alén[c], María Galindo-Izquierdo[d], Estíbaliz Loza[e], M. Jesús García de Yebenes[e] y José M. Pego-Reigosa[f], en representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER)[◊] y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER)[◊]

[a] *Servicio de Reumatología, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España*
[b] *Servicio de Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España*
[c] *Servicio de Reumatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España*
[d] *Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*
[e] *Unidad de Investigación de la SER, Madrid, España*
[f] *Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro, Vigo, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 6 de marzo de 2013
Aceptado el 19 de abril de 2013
On-line el 17 de julio de 2013

Palabras clave:
Lupus eritematoso sistémico
Registro
Metodología

R E S U M E N

Objetivo: Describir en detalle los objetivos y aspectos metodológicos del registro de lupus eritematoso sistémico (LES) de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER).
Métodos: Registro multicéntrico, de base hospitalaria, con recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES (criterios ACR 1997) procedentes de servicios de reumatología españoles. Incluye datos demográficos, manifestaciones clínicas frecuentes e infrecuentes (< 1%), actividad, daño, gravedad, comorbilidad, tratamientos y mortalidad, totalizando 359 variables por paciente, con definiciones altamente estandarizadas. Se ha realizado un análisis descriptivo preliminar de los datos.
Resultados: Han participado 45 centros e incluido 4.024 pacientes con LES o LES incompleto (91% con ≥ 4 criterios ACR). El 90% son mujeres y el 93% caucásicos, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años; mediana de duración de la enfermedad: 120 meses; seguimiento medio: 104 meses. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento. Las medianas del índice de actividad SELENA-SLEDAI, índice de daño de SLICC/ACR y de gravedad de Katz han sido 2, 1 y 2, respectivamente. Un total de 211 pacientes (6%) han fallecido.
Conclusiones: RELESSER representa el registro de LES europeo con mayor número de pacientes construido hasta la fecha, disponiendo de abundante información actualizada y fiable sobre manifestaciones del LES, situación de enfermedad, comorbilidad y tratamientos en condiciones de práctica clínica real. RELESSER se constituye como herramienta de gran potencialidad para la investigación clínica multicéntrica en el LES.

National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology

Keywords:
Systemic lupus erythematosus
Registry
Methodology

A B S T R A C T

Objective: To describe the objectives, design and methods of the Spanish Society of Rheumatology systemic lupus erythematosus (SLE) registry (RELESSER).
Methods: Multicenter, hospital-based registry, with retrospective collection of data from a large representative sample of adult patients with SLE (1997 ACR criteria) attending Spanish rheumatology services. The registry includes demographic data, frequent and infrequent (< 1%) clinical manifestations, information

* Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: iruafer@gobiernodecanarias.org, inigo@rm-soft.com (I. Rúa-Figueroa).
◊ Los miembros de EAS-SER, y otros investigadores colaboradores participantes en el registro, se enumeran al final del documento.

1699-258X/$ – see front matter © 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.013

about activity, damage, severity, comorbidity, treatments and mortality, collecting 359 variables per patient, with highly standardized definitions. We performed a preliminary descriptive analysis of the data.

Results: Forty-five centers were involved and 4,024 SLE patients (91% with ≥ 4 ACR criteria) have been included; 90% are women and 93% caucasians, with a median age at diagnosis of 33 years, median disease duration: 120 months, median follow-up duration: 104 months; 3,222 (81%) of the patients are in active follow-up and 591 (14%) were lost to follow-up. The median values of the SELENA-SLEDAI score, SLICC/ACR damage index and Katz severity index have been 2, 1 and 2, respectively. A total of 211 patients (6%) died.

Conclusions: RELESSER represents the largest European SLE registry built to date, providing comprehensive and reliable information on SLE manifestations, disease status, comorbid conditions and treatments in daily clinical practice. RELESSER is constituted as a tool of great potential for multicenter clinical research in SLE.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades reumáticas sistémicas más frecuentes, con una incidencia creciente[1]. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes[2,3]. Aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior a la de la población general[4] y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor[5,6]. Además, el LES conlleva importantes costes sanitarios directos e indirectos[7].

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y pronóstico son enormemente heterogéneos y, dada su baja prevalencia, se hacen necesarios estudios multicéntricos observacionales, con alto grado de estandarización y suficiente número de pacientes, para poder avanzar en el conocimiento de esta compleja enfermedad. Los registros permiten alcanzar tamaños muestrales grandes, reclutar pacientes no seleccionados, en condiciones de práctica clínica «real», y llevar a cabo seguimientos más prolongados que los ensayos clínicos. Esto posibilita una mejor valoración de desenlaces como el daño, la comorbilidad y la mortalidad, así como el análisis comparativo de subgrupos de pacientes[8–11]. No es de extrañar, por tanto, que los registros multicéntricos de pacientes con LES y sus cohortes derivadas se hayan convertido en una herramienta fundamental en la investigación clínica sobre la enfermedad[12–14]. Por otra parte, como se demuestra en las cohortes Lupus in Minorities: Nature versus Nurture (LUMINA)[15,16], Grupo Latinoamericano de estudio del Lupus (GLADEL)[17] y otras[18–20], existe una gran variabilidad interétnica en las manifestaciones clínicas del LES, en su gravedad e incluso en la respuesta a los tratamientos inmunosupresores[21], aún no bien delimitada. No en vano, el estudio de la gravedad del LES en diferentes poblaciones europeas es una de las áreas prioritarias de investigación propuestas por un grupo de expertos de la EULAR[22]. En España existen pocos estudios sobre pacientes con LES que aporten datos consistentes, bien por su carácter local bien por el limitado tamaño muestral o corto seguimiento[23–26]. No se conocen con precisión las características clínicas y peculiaridades del LES en el conjunto del país, su gravedad, tasa de mortalidad y sus causas, ni tampoco la comorbilidad. En especial, no hay datos sobre el manejo actual del LES, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento o el grado de implantación de determinadas terapias, como los inmunosupresores o los antipalúdicos, que han demostrado beneficios a largo plazo[27,28]. Otra población de pacientes de la que no existen datos en nuestro medio es la de los LES incompletos, entendiendo como tales aquellos que no cumplen los 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) pero que reciben un diagnóstico de LES, sin otra enfermedad que explique el cuadro clínico[29].

Con el propósito de tratar de responder a algunos de estos interrogantes y de promover la investigación clínica multicéntrica sobre el LES, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha puesto en marcha, secundando la iniciativa de su grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS-SER) y con el soporte metodológico y la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER (UI-SER), el registro de lupus eritematoso sistémico de la SER (RELESSER).

RELESSER es un registro multicéntrico de pacientes con LES que consta de 2 fases, una transversal (RELESSER-T), cuya inclusión de pacientes ha sido ya concluida, y otra longitudinal prospectiva, que se llevará a cabo sobre una muestra seleccionada de pacientes que incluirá una cohorte de inicio (RELESSER-PROS).

En este artículo se describen los objetivos, diseño y metodología de RELESSER-T, algunos de sus resultados descriptivos básicos así como las fortalezas y debilidades del registro.

Pacientes y métodos

Diseño del registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología, fase transversal

Registro multicéntrico retrospectivo, de base hospitalaria, de pacientes adultos con LES, con recogida electrónica de datos procedentes de revisión de historias clínicas.

Objetivos

Los objetivos principales de RELESSER-T son:

1) Describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto (LESi) (< 4 criterios ACR) asistidos en los servicios de reumatología de nuestro país, en especial aquellas manifestaciones clínicas poco frecuentes (< 1%), así como el estatus de la enfermedad, gravedad, tratamientos, complicaciones y comorbilidad.
2) Establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados, a partir del cual se puedan seleccionar subgrupos sobre los que desarrollar estudios longitudinales que nos permitan responder a diferentes preguntas de investigación, constituyendo RELESSER-PROS.

Como objetivos secundarios, el registro se propone contribuir a mejorar el nivel de instrucción sobre la valoración sistemática y estandarizada de la enfermedad, a su implantación en la clínica diaria y a impulsar la investigación clínica cooperativa multicéntrica sobre el LES entre los reumatólogos españoles.

Reclutamiento de pacientes y adquisición de datos

Pacientes no seleccionados, ≥ 16 años, diagnosticados de LES (independientemente de su estatus vital), según los criterios revisados (1997) del ACR[30,31], considerados como «LES definidos» (LESd), o pacientes con solo 3 criterios pero diagnosticados de LES según el juicio clínico de un reumatólogo experto, denominados LESi en

Tabla 1
Variables recogidas en el RELESSER

Datos demográficos	Sexo, edad, raza
Datos cronológicos	Fechas de inicio y diagnóstico del LES y de sus principales eventos
Antecedentes	Antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune
Estatus vital	Exitus, causa de muerte
Criterios de LES	Criterios de clasificación del ACR 1997
Manifestaciones acumuladas	Según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES, del SLEDAI, del BILAG y del SLICC/ACR DI
Manifestaciones infrecuentes	Manifestaciones con prevalencia < 1%
Situación de enfermedad	Índice de actividad SELENA-SLEDAI (actual y acumulado), *daño (SLICC/ACR DI)* y gravedad (IGK)
Comorbilidad	*Diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares*, enfermedad tiroidea, neoplasias, osteoporosis (criterios de la OMS), depresión, fibromialgia (criterios ACR), infecciones graves e *índice de Charlson*
Laboratorio	Pruebas de laboratorio incluyendo *inmunológicas*
Tratamientos	Tratamientos farmacológicos y procedimientos terapéuticos actuales y acumulados
Patologías autoinmunes asociadas	*Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sjögren*, enfermedad mixta del tejido conectivo

ACR: American College of Rheumatology; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; IGK: índice de gravedad de Katz; LES: lupus eritematoso sistémico; OMS: Organización Mundial de la Salud; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.
En *cursiva*, variables consideradas «esenciales» para el registro.

este registro. Todos los pacientes proceden de los servicios de reumatología de hospitales de la red sanitaria pública (salvo un centro privado concertado) con miembros activos de EAS-SER. Se planificó incluir al menos al 80% de pacientes en seguimiento (con más de una visita en el servicio de reumatología) en algún momento en cada centro. Se excluyen aquellos pacientes de los que no se disponía de al menos el 50% de los datos que han sido definidos como «datos mínimos esenciales» (comprendiendo un total de 151 variables) (tabla 1). El período de reclutamiento se fijó en 10 meses. Con el propósito de minimizar el número de datos ausentes («*missing values*») y optimizar la representatividad, se estableció un plazo previo de 3 meses antes del inicio de período de inclusión, que permitiese completar los censos de pacientes en cada hospital, rescatando posibles pacientes con LES no identificados como tales y completando, en las bases de datos locales, los valores ausentes recuperables.

La recopilación de datos la han realizado en cada centro reumatólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LES. Para garantizar la homogeneidad en la recogida, se ha creado un manual de operaciones para la fase transversal del registro (procedimientos, instrucciones para el uso adecuado de los índices, glosarios con definiciones precisas de cada variable, manual de instrucciones de la base de datos, comentarios explicativos en la base electrónica, etc.) y se ha llevado a cabo un ejercicio previo, específicamente diseñado para el registro, vía Internet, en el que se ha evaluado la concordancia en el uso de los índices de valoración de enfermedad entre los diferentes investigadores y el patrón oro, usando casos clínicos tipo. El patrón oro de respuestas correctas fue establecido por los dos investigadores principales (IP) (IRF y JMPR), ambos certificados en el empleo de estos índices por la Lupus Foundation of America, tras una revisión de las mismas por el comité científico del registro. Las discrepancias no resolubles usando la definición de los ítems se resolvieron mediante consenso entre los IP y el investigador colaborador. Se ha establecido además un foro, vía Internet, que permite la interlocución directa con los IP. El documento fuente ha sido la historia clínica de los pacientes.

Se ha creado una aplicación electrónica en internet, específica para el registro, sin mediar cuaderno de recogida de datos en papel, con el fin de minimizar errores de transcripción y acelerar el proceso de análisis. Se han evitado en lo posible respuestas de texto libre y puntuaciones compuestas, siendo estas últimas directamente realizadas por la aplicación. La aplicación contiene filtros, rangos no sobrepasables, menús y diálogos de ayuda para maximizar la fiabilidad de los datos. Previamente al inicio de la recogida de datos y bajo la supervisión de la UI-SER, se ha llevado a cabo un estudio piloto en el que han participado 5 centros ajenos a los de los IP, revisándose 4 pacientes por centro, con el propósito de evaluar la plataforma e identificar los posibles errores e inconsistencias o aclarar incertidumbres que pudieran surgir durante su utilización.

El primer paciente ha sido incluido el 27-10-2011 y el último el 13-08-2012, con una duración del período de inclusión efectivo de 10 meses. Una vez introducidos, revisados y editados los datos, se ha procedido a bloquear los cuadernos de recogida de datos electrónicos para impedir su ulterior edición.

Monitorización

Se ha realizado vía Internet, llevada a cabo por un monitor profesional acreditado, con experiencia en el área de reumatología. Para ello y mediante el programa estadístico Stata®, se han monitorizado las inconsistencias, descritas como valores perdidos (p. ej., edad, sexo), lógicas (p. ej., estado en seguimiento activo pero con causa de exitus), revisión entre distintos módulos del cuaderno electrónico, criterios de inclusión (p. ej., < 16 años) y cumplimiento estricto de los criterios de LES, índices de daño, de actividad, de gravedad y demás definiciones recogidas en el protocolo. Todo ha sido revisado por los IP y consensuado con el monitor tras varias revisiones del panel de detección de inconsistencias. Las inconsistencias de todos los centros se han enviado como discrepancias a los investigadores respectivos y se ha llevado a cabo un seguimiento hasta su total resolución.

Variables

Se han incluido 359 variables por paciente, agrupadas en: 1) datos demográficos; 2) cronológicos; 3) clínicos generales, incluyendo estatus vital; 4) manifestaciones acumuladas del LES, definidas según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES[30,31] y de los índices de actividad Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)[32] y British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)[33,34] y del índice de daño Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)[35]; 5) situación del LES con el índice de actividad Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI[36], daño (SLICC/ACR DI)[35] y gravedad (índice de Katz) (IGK)[37]; 6) manifestaciones infrecuentes (< 1%); 7) comorbilidad incluyendo infecciones que precisan hospitalización o causan la muerte (agente causal, localización y tratamiento en el momento de la infección) así como el índice de comorbilidad de Charlson, versión modificada por Deyo[38]; 8) pruebas de laboratorio; 9) estudios de imagen o pruebas histológicas cuando fueron necesarias; 10) tratamientos, con causa de suspensión del tratamiento en su caso (problema clínico resuelto, ineficacia, reacción adversa u otra) (tabla 1).

Se define el síndrome antifosfolipídico según los criterios de Sidney[39]; enfermedad mixta del tejido conectivo según criterios de Alarcón-Segovia[40] y síndrome de Sjögren en presencia de síndrome sicca y prueba de Schirmer positiva, gammagrafía salival o biopsia glandular compatibles. Se considera LES refractario si cumple uno o más de las siguientes criterios: ineficacia de la ciclofosfamida, ineficacia de al menos 2 de los siguientes tratamientos inmunosupresores: metotrexato, leflunomida, azatioprina o micofenolato, administración de rituximab o esplenectomía, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y sea cual sea la manifestación que motivó su uso. Se registran manifestaciones inhabituales (prevalencia < 1% en la literatura), no incluidas en las definiciones previamente mencionadas, mediante lista de variables por aparato más un apartado de texto libre.

La información ha sido recogida como presente si lo ha estado en cualquier momento de la evolución (incidencia acumulada). En el caso de los tratamientos, se recoge también si están presentes en la última evaluación disponible. Se ha recogido la presencia de las variables que constituyen el índice de actividad SELENA-SLEDAI en cualquier momento del curso de la enfermedad y también en los 10 días previos a la última evaluación del paciente.

Se ha creado un libro de códigos, con definiciones operacionales claras e inequívocas, como guía del proceso de codificación y para facilitar la localización de las variables e interpretación de los datos durante el análisis.

Análisis estadístico

Con base en una prevalencia aproximada del 1% (la mínima esperable entre las manifestaciones del LES que se pretenden estimar), una precisión del 2% y un intervalo de confianza del 95% se ha calculado un tamaño muestral mínimo de 815 pacientes. No obstante, se ha decidido incluir el mayor número posible de pacientes de cada centro, con objeto de conseguir un registro lo más exhaustivo posible. Se estimó, con base en una encuesta previa (sobre posibles pérdidas y otras variables), una muestra diana de 2.500, suficiente para alcanzar el objetivo principal del registro y posibilitar la realización de análisis de subgrupos.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo básico mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas, medidas de posición media, mediana y medidas de dispersión (DE: desviación estándar, RI: rango intercuartil).

Aspectos éticos

El proyecto cumple con los principios de la Declaración de Helsinki[41] y el Convenio de Oviedo[42]. Se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1720/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de Datos[43]. El proyecto ha obtenido la autorización de las gerencias de los centros participantes y la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia así como la del CEIC de cada centro, en caso de ser requerido. Todos los investigadores implicados han firmado el correspondiente documento de compromiso del investigador.

Resultados

Centros hospitalarios y distribución de los pacientes

Han participado 45 centros hospitalarios, con representación de la práctica totalidad de las comunidades autónomas (fig. 1), niveles asistenciales y dimensiones. La media de pacientes incluidos por centro ha sido 89 ± 99, rango: 1-534. La mayoría de los centros (n = 41,91%) aportaron ≤ 5% de los pacientes y solo un hospital sobrepasó el 10% del total (tabla 2).

Tabla 2
Centros participantes y pacientes incluidos por centro

Centro	N	%[a]
Complejo Hospitalario de Navarra	114	2,8
Complejo Hospitalario de Ourense	149	3,7
Complexo Hospital Xeral-Calde, Lugo	20	0,5
Fundación Jiménez Díaz, Madrid	1	0
Hospital Clínico de Salamanca	59	1,5
Hospital de L'Alt Penedés, Barcelona	15	0,4
Hospital de Monforte, Lugo	14	0,3
Hospital de Basurto, Bilbao	48	1,2
Hospital de Bellvitge, Hospitalet de LLobregat	100	2,5
Hospital de Cruces, Bilbao	2	0
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas	246	6,1
Hospital de Guadalajara	16	0,4
Hospital de La Princesa, Madrid	138	3,4
Hospital de León	40	1
Hospital de Marina Baixa, Villajoyosa	93	2,3
Hospital de Valme, Sevilla	16	0,4
Complexo Hospitalario de Vigo	129	3,2
Hospital de Donostia, San Sebastían	130	3,2
Hospital Dr. Peset, Valencia	10	0,2
Hospital General de Alicante	143	3,6
Hospital Carlos Haya, Málaga	98	2,4
Hospital Gregorio Marañón, Madrid	534	13,3
Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona	303	7,5
Hospital Infanta Sofía, Madrid	34	0,8
Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas	87	2,2
Hospital de Jerez de La Frontera	70	1,7
Hospital Juan Canalejo (CHUAC), A Coruña	113	2,8
Hospital La Paz, Madrid	49	1,2
Hospital Miguel Servet, Zaragoza	78	1,9
Hospital Moisès Broggi/General Hospitalet, Hospitalet de Llobregat	27	0,7
Hospital Parc Taulí, Sabadell	26	0,6
Hospital Príncipe de Astúrias, Madrid	77	1,9
Hospital Puerta de Hierro-Majadohonda, Madrid	61	1,5
Hospital Ramón y Cajal, Madrid	98	2,4
Hospital Reina Sofía, Córdoba	13	0,3
Hospital San Cecilio, Granada	38	0,9
Hospital Sierrallana, Torrelavega	70	1,7
Hospital Son LLàtzer, Palma de Mallorca	78	1,9
Hospital 12 de Octubre, Madrid	313	7,8
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife	62	1,5
Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Madrid	19	0,5
Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	23	0,6
Hospital Virgen Macarena, Sevilla	78	1,9
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander	173	4,3
Povisa-Policlínica de Vigo	19	0,5
Total	4.024	100

[a] Porcentaje del total de pacientes incluidos.

Se han incluido 4.024 pacientes: 3.679 (91%) con LESd y 345 (9%) con LESi. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento en el momento de la inclusión en el registro. El porcentaje medio de «no seguimiento» inicial a los pacientes (respecto al tiempo de seguimiento global en reumatología), entendido como el tiempo que transcurre desde la aparición del primer criterio de LES hasta la primera valoración por un servicio de reumatología, ha sido del 27,4% (DE: 29,2%). El 50% de los pacientes no han sido seguidos durante el 14,2% del tiempo de su enfermedad, con un RI de (3,1%-47,5%). Se ha establecido la coincidencia en fecha de nacimiento y sexo como mecanismo para identificar posibles duplicados.

Solo en 7 de las 359 variables recogidas han faltado ≥ 20% de los valores (antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, menopausia, uso de anticonceptivos, anticuerpos antiβ2 glucoproteína I IgG e IgM, anticoagulante lúpico y creatinina máxima). En el 92% de las variables, el porcentaje de pérdidas ha resultado inferior al 5%.

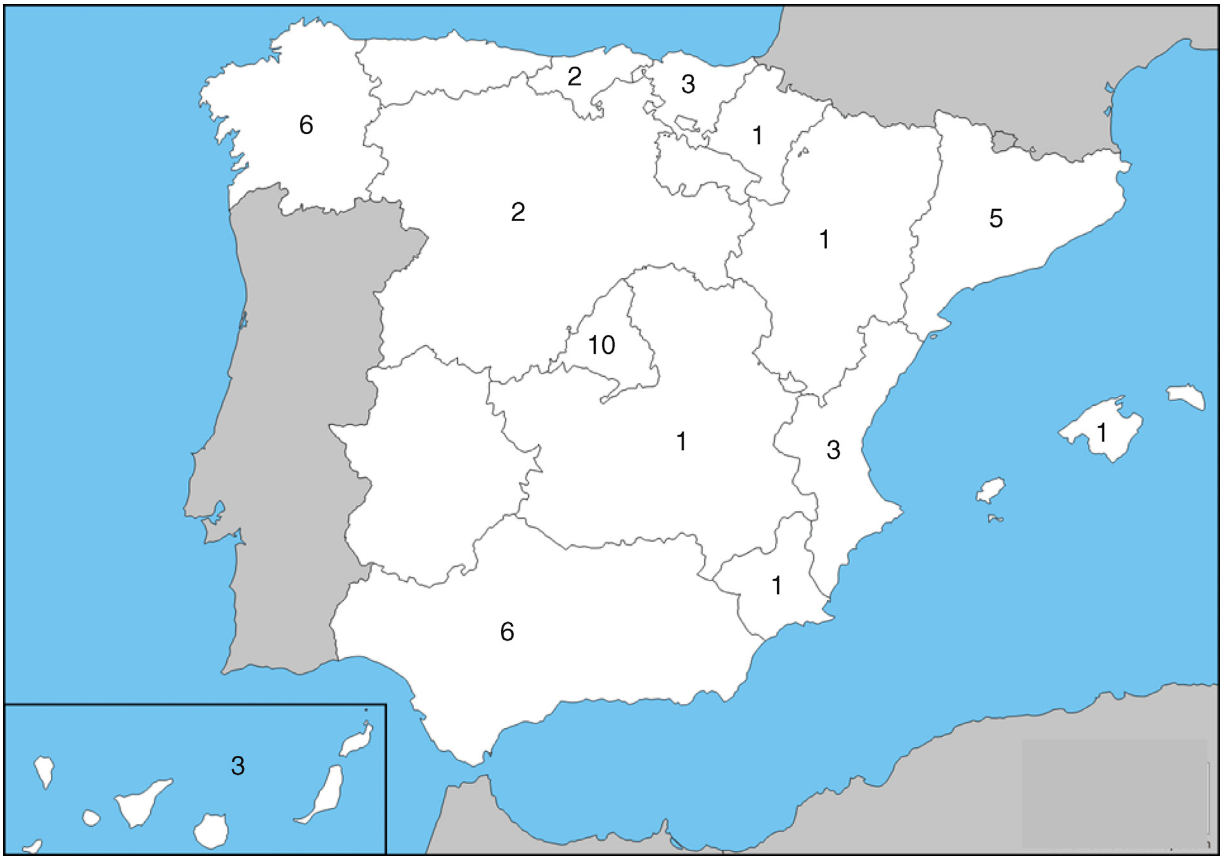


Figura 1. Distribución de centros participantes en RELESSER, por comunidades autónomas.

Resultados descriptivos básicos

Los datos sociodemográficos se muestran en la tabla 3. El 90% de los pacientes son mujeres, 93% caucásicos (n = 3.905), mediana (RI) de edad al diagnóstico de 33 [25–45] años, mediana (RI) de duración del LES, desde el diagnóstico, de 120 [60,201] meses. En la tabla 4 figura el porcentaje de pacientes que presenta cada uno de los criterios de clasificación del ACR. Las comorbilidades más frecuentes se muestran en la tabla 5.

La mediana (RI) del grado de actividad en pacientes con LESd (N = 3.679), de acuerdo con SELENA-SLEDAI es 2 [0,4]; mediana (RI) de SLICC/ACR DI: 1 [0,2] y mediana (RI) del IGK 2 [1,3]. Para los pacientes en seguimiento activo actual (N = 3.222), las medianas (RI) de los valores de los citados índices han resultado muy similares: 2 [0,4], 0 [0,1] y 2 [1,3] respectivamente. La mediana (RI) del índice de comorbilidad de Charlson ha sido de 2 (1,3) en una escala de 0 a 37. Un total de 211 pacientes incluidos (6%) han fallecido, 55 (26%) a causa del LES, 53 (25%) por infecciones, 53 (25%) por eventos cardiovasculares y 32 (15%) por cáncer.

Discusión

En el estudio clínico del LES, los registros aportan datos procedentes de un mayor número de pacientes en situación no experimental, por lo que constituyen un complemento reconocido a los estudios controlados[10,12]. A pesar de su limitado interés epidemiológico[44], los registros hospitalarios pueden resultar de enorme utilidad para analizar la magnitud y distribución de las

Tabla 3
Variables demográficas y cronológicas (pacientes con ≥ 4 criterios ACR)

Característica (N = 3.679)	N (%)
Sexo	
Hombre	357 (10)
Mujer	3.315 (90)
Edad > 50 años en el momento del diagnóstico	569 (16)
Característica (N = 3679)	Mediana (p25, p75)
Edad aparición primer síntoma (años)	31 (22,42)
Edad al diagnóstico de LES (años)	33 (24,44)
Edad en la última evaluación (años)	45 (36,57)
Duración del LES (meses)	124 (64,205)
Retraso diagnóstico (meses)	9 (3,33)
Tiempo seguimiento en reumatología (meses)	104 (9,172)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 4
Criterios acumulados de LES (pacientes con ≥ 4 criterios ACR)

Criterios ACR de LES (N = 3.679)	N (%)
Erupción malar	2.004 (55)
Erupción discoide	753 (21)
Fotosensibilidad	2172 (61)
Úlceras mucosas	1.645 (46)
Artritis	2.827 (78)
Serositis (pleuritis/pericarditis)	1.026 (29)
Afectación renal (proteinuria/cilindros celulares)	1.197 (34)
Trastorno neurológico (convulsiones/psicosis)	307 (8)
Alteraciones hematológicas (anemia/leucopenia/linfopenia/trombocitopenia)	2.878 (80)
Trastorno inmunológico (anticuerpos antiDNAn, antiSm, anticardiolipina IgM o IgG, falsa serología luética ó anticoagulante lúpico)	3.107 (84)
Anticuerpos antinucleares	3.637 (99)
N.° criterios, mediana (p25, p75)	6 (5, 7)

ACR: American College of Rheumatology, LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 5
Comorbilidades en pacientes con ≥ 4 criterios ACR de LES

Comorbilidad (N = 3679)	N (%)
Hábito tabáquico	
Nunca	1.950 (59)
En algún momento	806 (24)
En la actualidad	556 (17)
Consumo excesivo de alcohol de manera prolongada	
Nunca	3.219 (96)
En algún momento	119 (4)
En la actualidad	25 (1)
Toma de anticonceptivos	
Nunca	1.849 (73)
En algún momento	619 (25)
En la actualidad	52 (2)
Tiroidopatía autoinmune	289 (8)
Ulcus gastroduodenal	130 (4)
Hepatopatía grave	38 (1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	98 (3)
Diabetes mellitus	
No	3.442 (95)
Sí, sin afectación de órganos diana	151 (4)
Sí, con afectación de órganos diana	28 (1)
Dislipidemia	1.106 (31)
Hipertensión arterial	1.069 (29)
Algún evento cardiovascular (enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular)	368 (10)
Tumor maligno	261 (6)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

manifestaciones de las enfermedades en condiciones de práctica real, aumentando el conocimiento de las mismas, así como la carga de enfermedad, contribuyendo a mejorar la planificación sanitaria[11].

Siguiendo recomendaciones de la EULAR[45] y de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)[11], en el proyecto RELESSER se ha establecido la justificación para constituir el registro, su factibilidad y se han planteado las preguntas de investigación que se pretenden responder con la fase transversal del mismo, con objetivos bien definidos. Se ha estimado el tamaño muestral analizando los posibles factores de confusión. La población incluida es étnicamente homogénea y el registro tiene una aceptable representatividad (validez externa). A pesar de utilizar una muestra de procedencia hospitalaria, es esperable que una gran mayoría de los pacientes diagnosticados de LES de nuestro país haya sido valorado en alguna ocasión en un centro hospitalario, lo que minimiza sesgos de selección por tipo de centro sanitario. La mayoría de los pacientes se encuentran en seguimiento activo, por lo que entendemos que los datos obtenidos reflejan aceptablemente la realidad clínica actual del LES en España. El tamaño muestral alcanzado, junto con la inclusión final de al menos el 70% de los pacientes identificados en las bases de datos administrativas o clínicas de la gran mayoría de los centros participantes incrementa su validez externa.

Se ha establecido un núcleo mínimo de variables esenciales que deben recogerse y se ha definido claramente cada variable, mediante el recurso a definiciones estandarizadas, de amplia implantación a nivel internacional, al estar ligadas en su mayoría a índices de actividad y daño de uso habitual en investigación. Se ha dispuesto la aplicación para maximizar la homogeneidad y minimizar errores de interpretación y se ha entrenado a los participantes, con lo que se garantiza un alto nivel de calidad de los datos de RELESSER-T[46].

RELESSER-T ha incluido finalmente un total de 4.024 casos de LES, convirtiéndose en la mayor cohorte europea reunida hasta el momento. Este número es muy superior al tamaño de la muestra necesario para capturar suficientes casos de manifestaciones poco frecuentes, facilitando su caracterización precisa y posibilitando el análisis de subgrupos, especialmente pertinente en una enfermedad tan heterogénea como el LES.

RELESSER-T contiene información actualizada y exhaustiva sobre el LES, con datos inéditos como puede ser la prevalencia de enfermedad refractaria, actividad y gravedad o «carga» de enfermedad, el índice de comorbilidad de Charlson o el gran número de manifestaciones inhabituales no recogidas previamente en grandes cohortes de pacientes con LES. Permitirá además el estudio de eventos poco frecuentes y graves, de las complicaciones infecciosas y de la comorbilidad cardiovascular en nuestro entorno. RELESSER-T se constituye, pues, como una poderosa herramienta para la investigación clínica multicéntrica, bien a partir de datos ya recogidos bien recabando información adicional con el propósito de responder a nuevas preguntas de investigación[12,47].

El registro puede estar afecto de determinados sesgos de selección relacionados con el método de elección de centros, con especialistas interesados en la investigación clínica en LES. Es posible que los enfermos de los centros interesados en participar sean más graves o estén mejor estudiados. También pueden existir diferencias en la derivación a las consultas de reumatología en función de distintos factores como, por ejemplo, el nivel asistencial o la presencia de determinadas manifestaciones órgano-específicas, que motiven la derivación a otras especialidades. Pero la magnitud de la muestra, el elevado número de centros participantes y su amplia distribución geográfica así como las características de los centros participantes, minimizan los sesgos de selección.

Otra limitación podría estribar en el seguimiento incompleto, desde el comienzo de la enfermedad, en consultas de reumatología, en parte originado por el retraso en el diagnóstico. Sin embargo, interpretamos que el período de ausencia de seguimiento por un servicio de reumatología al inicio de la enfermedad ha resultado relativamente breve, por lo que consideramos que la pérdida de información es probablemente poco relevante.

No obstante, la principal y más obvia limitación de RELESSER-T es su carácter retrospectivo, atemperada por un porcentaje bajo de valores perdidos, a pesar del elevado número de variables. Las limitaciones inherentes a los estudios basados en este tipo de registros son bien conocidas, incluyendo una mayor frecuencia de errores de medición y la restricción de información disponible sobre posibles variables de confusión.

El presente estudio muestra algunos datos descriptivos básicos, muy preliminares, de RELESSER-T. Están en marcha análisis específicos sobre actividad, enfermedad refractaria, daño, comorbilidad, mortalidad, infección y LES renal. RELESSER-T permitirá además un análisis comparativo entre LESd y LESi, así como estudiar diferencias raciales (caucásicos e hispánicos) o peculiaridades de los pacientes varones o con comienzo después de los 50 años, entre otros subgrupos potenciales, todos ellos con suficiente número de pacientes como para poder obtener conclusiones fiables. En un futuro, a partir del RELESSER-T se crearán cohortes prospectivas de pacientes con LES con seguimiento protocolizado, donde se tratará de confirmar asociaciones de diferentes variables con daño, mortalidad y otras medidas robustas de desenlace establecidas en los análisis multivariantes de la fase transversal del registro, explorando su carácter predictivo.

Conclusiones

1. RELESSER-T representa el mayor registro europeo de pacientes con LES constituido hasta la fecha, disponiendo de abundante y detallada información, altamente fiable y actualizada, aún en proceso de análisis, sobre manifestaciones frecuentes e infrecuentes del LES, grado de actividad, daño, comorbilidad y tratamientos habitualmente utilizados en condiciones de práctica clínica real.

2. RELESSER constituye una herramienta poderosa de cara a la investigación clínica multicéntrica en LES y sus peculiaridades en el sur de Europa.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

GSK, Roche, UCB, Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Loreto Carmona, por sus sabios consejos y aportaciones metodológicas; a Sabina Pérez, por su contribución en aspectos estadísticos; a Juan Manuel Barrio por su trabajo informático esencial para el desarrollo de la plataforma, y a todo personal de la SER que ha participado de un modo u otro en el proyecto.

Anexo 1. Investigadores colaboradores del RELESSER-T

Inmaculada de la Torre Ortega (Hospital Gregorio Marañón, Madrid). Esther Rodríguez-Almaraz (Hospital Doce de Octubre, Madrid). Esteban Salas Heredia, Gregorio Santos Soler, José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Carlos Santos Ramírez y José M. Senabre Gallego (Hospital de Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante). Paloma Vela Casasempere, Mariano Andrés Collado y José Antonio Bernal (Hospital General de Alicante). Mónica Ibáñez Barcelo, Imaculada Ros Vilamajó, Antonio Juan Mas y Claudia Murillo (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca). Vicente Torrente Segarra (Hospital Moisés Broggi/Hospital General Hospitalet, Hospitalet de Llobregat). Ivan Castellví Barranco (Hospital Comarcal de L'Alt Penedés, Barcelona). Javier Narváez García (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de LLobregat). Alejandro Olivé Marqués y Emma García Melchor (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Joan Calvet Fontova, María García Manrique, Carlos Galisteo Lencastre y Mireia Moreno Martínez-Losa (Hospital Parc Taulí, Sabadell) Raúl Menor Almagro (Hospital Jerez de La Frontera). Ricardo Blanco Alonso, Víctor Martínez Taboada, Miguel A. González-Gay Mantecón, Inés Pérez Martín y M. del Carmen Bejerano (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander). Ignacio Villa Blanco, Begoña Moreira, Elena Aurrecoechea y Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria). Ángeles Aguirre Zamorano (Hospital Reina Sofía, Córdoba). Mercedes Freire González (Hospital Juan Canalejo, A Coruña). César Magro y Enrique Raya Álvarez (Hospital San Cecilio, Granada). Celia Erausquin Arruabarrena y M. Ángeles Acosta Mérida (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria). Esther Uriarte Isacelaya, Cesar A. Egües Dubuc y Jorge Cancio Fanlo (Hospital de Donosti, San Sebastián). Elvira Díez Álvarez, Carlos Vitovi y Alejandra López Robles (Hospital de León). Tomás Vázquez Rodríguez (Hospital Lucus Augusti, Lugo). Antonio Fernández-Nebro, Mª Victoria Irigoyen Oyarzábal, Mª Ángeles Belmonte López y Carmen Mª Romero Barco (Hospital Carlos Haya, Málaga). Juan Antonio Martínez López y Olga Sánchez Pernaute (Fundación Jiménez Díaz, Madrid). Eva Tornero Muriel y Txaro Gª de Vicuña Pinedo (Hospital de la Princesa, Madrid). Marta Valero Expósito, Paloma García de la Peña, Silvia Rodríguez Rubio y Jorge J. González Martín (Hospital Univ. Madrid Norte Sanchinarro, Madrid). Ana Pérez Gómez, Cristina Bohorquez, Atusa Morasat Hajkhan, Ana I.Turrión Nieves y Ana Sánchez Atrio (Hospital Príncipe de Asturias, Madrid). José Luis Andreu Sánchez, Lucía Silva Fernández y Mónica Fdez. de Castro (Hospital Puerta de Hierro, Madrid). Antonio Zea Mendoza, Ana J. Lois Iglesias, Aline Lucice Boteanu y Mª Luz Gamir Gamir (Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Patricia Richi Alberti y Santiago Muñoz Fernández (Hospital Infanta Sofía, Madrid). Gema Bonilla Hernán (Hospital La Paz, Madrid). María Rosario Oliva y Carlos Marras Fdez. Cid (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia). Concepción Fito Manteca, Claudia Stoye N del P y Loreto Horcada Rubio (Complejo Hospitalario de Navarra). Mª Teresa Otón Sánchez, Iñigo Hernández Rodríguez y Coral Mouriño Rodríguez (Hospital Meixoeiro, Vigo). Carlos A. Montilla Morales y Ruth López González (Hospital Clínico Univ. de Salamanca). Blanca Hernández Cruz, Federico Navarro Sarabia y Francisco J. Toyos Sáenz de Miera (Hospital Virgen Macarena, Sevilla). José Luis Marenco de la Fuente, Julia Uceda Montañés, Raquel Hernández Sánchez y Rosalía Martínez Pérez (Hospital de Valme, Sevilla). Beatriz Rodríguez Lozano y Marian Gantes Mora (Hospital Univ. de Canarias, Tenerife). Eduardo Úcar Angulo, Mª Esther Ruiz Lucea y Olaia Fernández Berrizbeitia (Hospital de Basurto, Bilbao). Luis López Domínguez (Hospital de Cruces, Barakaldo, Bilbao). Juan J. Alegre Sancho, Isabel de La Morena Barrio y Elia Valls (Hospital Dr. Peset, Valencia). Ángela Pecondón Español y Javier Manero Ruiz (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Jesús Ibáñez Ruán (Clínica POVISA, Vigo). Manuel Rodríguez Gómez y Rafael B. Melero González (Hospital de Orense). Víctor E. Quevedo Vila (Hospital de Monforte de Lemos, Lugo). Sergio Machín, José A. Hernández Beriain y Javier Nóvoa (Hospital Insular de Gran Canaria). Lucia Silva Fernández (Hospital de Guadalajara).

Bibliografía

1. Bertoli M, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, editores. Systemic lupus erythematosus, a companion to rheumatology. 1 st ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Ed; 2007. p. 1–18.
2. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Merck, Sharp & Done Ed; 2001.
3. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, the EPISER Study Group. The burden of musculoeskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a nation-wide study. Ann Rheum Dis. 2001;60:1040–5.
4. McElhone K. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15:633–43.
5. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. Semin Fund Esp Reumatol. 2008;09:219–34.
6. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54:2550–7.
7. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;59:1788–95.
8. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. J Rheumatol. 1999;26:504–7.
9. Uribe AG, McGwin Jr G, Reveille JD, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. Nurture) cohort? Where are we heading? Autoimmun Rev. 2004;3:321–9.
10. Kremer JM, Gibofsky A, Greenberg JD. The role of drug and disease registries in rheumatic disease epidemiology. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:123–30.
11. Gliklich RE, Dreyer NA, Matchar D, Samsa G. Duke Evidence-based Practice Center. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. AHRQ Pub. 2007:1–219.

12. Lu LJ, Wallace DJ, Navarra SV, Weisman MH. Lupus registries: Evolution and challenges. Semin Arthritis Rheum. 2010;39:224–45.
13. Villa-Blanco I, Calvo-Alén J. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:353–60.
14. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: The University of Toronto lupus clinic experience. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31:211–21.
15. Calvo-Alén J, Reveille JD, Rodríguez-Valverde V, McGwin Jr G, Baethge BA, Friedman AW, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. Lupus. 2003;12:377–85.
16. Calvo-Alén J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Effect of ethnicity on disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2005;32:962–3.
17. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. Medicine (Baltimore). 2004;83:1–17.
18. Alarcón GS, McGwin Jr G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. Lupus. 2002;11:95–101.
19. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL, et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. Lupus. 2002;11:161–7.
20. Petri M. Lupus in Baltimore: Evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. Lupus. 2005;14:970–3.
21. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al., The Aspreva Lupus Management Study. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1103–12.
22. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al., Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67:195–205.
23. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1998;7:159–63.
24. López-Longo FJ, Carol N, Almoguera MI, Olazarán J, Alonso-Farto JC, Ortega A, et al. Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. Lupus. 2003;12:813–9.
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore). 1993;72:113–24.
26. Rúa-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: A 2-year longitudinal study. Ann Rheum Dis. 2010;69:1136–9.
27. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa-Figueroa I. Efficacy and safety of non-biologic immunusuppresants in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013, http://dx.doi.org/10.1002/acr.22035 [Epub ahead of print].
28. Pego-Reigosa JM, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus: Pharmacological developments and recommendations for a therapeutic strategy. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17:31–41.
29. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al., Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: Results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Rheumatology (Oxford). 2001;40:89–94.
30. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25:1271–7.
31. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.
32. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: A disease activity index for systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1993;20:657–60.
33. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison PJ, et al. Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med. 1988;69:927–37.
34. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. Arthritis Rheum. 2006;54:3300–5.
35. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39:363–9.
36. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005;353:2550–8.
37. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. Lupus. 1993;2:119–23.
38. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol. 1992;45:613–9.
39. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295–306.
40. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. J Rheumatol. 1989;16:328–34.
41. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [consultado 6 Jul 2013]. Disponible en: http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki
42. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Guía Internacional de la Bioética. [consultado 6 Jul 2013]. Disponible en: http://www.bioeticas.net/leg/001.htm
43. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado 1999; núm. 298, p. 43088–99.
44. Lim SS, Drenkard C, McCune WJ, Helmick CG, Gordon C, Deguire P, et al. Population-based lupus registries: advancing our epidemiologic understanding. Arthritis Rheum. 2009;15:1462–6.
45. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2010;69:1596–602.
46. Gómez de la Cámara A, Ciruelo Monge E, de la Cruz Bértolo J, Serrano Díaz JM, Pato Cour E, Gómez-Reino Carnota JJ. The loss of reliability in data extraction from clinical histories: The source of the flaws and the usefulness of training. Med Clin (Barc). 1997;108:377–81.
47. Mayes MD, Giannini EH, Pachman LM, Buyon JP, Fleckman P. Connective tissue disease registries. Arthritis Rheum. 1997;40:1556–9.